CORONAVÍRUS

COVID-19

Uso do dióxido de cloro contra a Covid-19

Março/2021

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE/MS

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Uso do dióxido de cloro contra a Covid-19

Brasília – DF
Março de 2021

NOTA TÉCNICA

1. ASSUNTO

Utilização de dióxido de cloro por via oral contra a Covid-19.

2. OBJETIVO

Esta nota técnica tem por objetivo realizar uma segunda atualização das informações apresentadas inicialmente na Nota Técnica de abril de 2020 e depois em uma primeira atualização em julho de 2020 sobre a utilização de dióxido de cloro contra a Covid-19.

3. DOS FATOS

Após a disponibilização pública da Nota Técnica de abril de 2020 sobre a utilização de dióxido de cloro contra a Covid-19, a Sra. Christiane Santos Matos enviou e-mail ao DGITIS/SCTIE/MS em que apresenta uma nota de esclarecimento “redigida em consenso com mais de 30 pesquisadores de 7 países da América Latina, incluindo o Brasil”, em que solicita a retificação da nota técnica diante da argumentação exposta em nota de esclarecimento. Em atendimento à solicitação foi conduzida uma busca rápida na literatura médica sobre o tema em julho de 2020. Além disso, o conteúdo dessa nota de esclarecimento, assim como as respostas aos argumentos nela apresentados foram publicados na primeira atualização dessa Nota Técnica e mantidos na **seção 4** desta segunda atualização. Em março de 2021 solicitou-se que se realizasse uma nova atualização dessa Nota Técnica, apresentada na **seção 5**.

4. ARGUMENTAÇÕES APRESENTADAS NA NOTA DE ESCLARECIMENTO

A seguir, serão apresentadas considerações acerca das argumentações oferecidas na nota de esclarecimento encaminhada pela Sra. Christiane Santos Matos. a) “Já existem evidências científicas publicadas relacionadas a questões de segurança e toxicidade que nos apontam o uso seguro da solução de dióxido de cloro por via oral para humanos (Kalcker & Valladares 2020).” A referência utilizada para embasar a argumentação sobre a segurança do dióxido de cloro por via oral é uma publicação em blog não científico em que apresenta hipóteses teóricas para sua utilização. As referências apresentadas no artigo de opinião de Kalcker & Valladares 2020 indicam tão somente a utilização de dióxido de cloro em soluções gasosas com a finalidade de desinfecção de superfícies. 4 b) “Na verdade, o que o FDA proíbe é a venda de uma substância chamada popularmente de MMS (Miracle Mineral Substance), erroneamente foi difundida como “medicamento” e consiste em uma mistura de clorito de sódio (NaClO2) com ácido cítrico (C6H8O7) em água e os efeitos colaterais mencionados pelo FDA referem-se ao hipoclorito de sódio (NaClO). Este produto (MMS) não tem nada a ver com dióxido de cloro (ClO2) ou a solução de dióxido de

cloro (CDS) e isto é muito importante que seja compreendido". O alerta emitido pelo FDA (Food and Drug Administration) dos EUA é claro ao afirmar que "Chlorine dioxide products have not been shown to be safe and effective for any use, including COVID-19". O FDA apresenta, ainda, uma lista de eventos adversos graves observados após a ingestão de produtos contendo dióxido de cloro, conforme já exposto na nota técnica anterior. São eles: insuficiência respiratória causada por metemoglobinemia, prolongamento do intervalo QT, pressão sanguínea baixa, desidratação, insuficiência hepática aguda, anemia hemolítica, vômitos e diarreia intensa. c) "Em maio de 2020, a Associação de Médicos Expertos em Medicina Integrativa – AEMEMI publicou a experiência com uma série de 104 casos intitulado "Dióxido de cloro, uma terapêutica efectiva para el tratamento del SARS-CoV2 (COVID-19)". Em síntese, neste estudo, foi observada a eficácia do uso da CDS via oral para o tratamento da COVID-19, com regressão de sintomas de mais de 97% de pacientes em até 4 dias após ingestão oral da CDS, conforme protocolo internacionalmente padronizado." A publicação mencionada neste trecho não foi localizada na lista de referências da nota de esclarecimento e tampouco pôde ser localizada por meio de buscas em bases de dados. d) "O ClO2 já é reconhecido como um preparado intravenoso para pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) como medicamento órfão reconhecido pela União Européia (Unión Europea 2013), bem como sua comercialização legalizada na Tailândia como clorito de sódio injetável chamado "INMUNOKINE" WF10 (Yingsakmongkol et al 2011)." Ambas alegações se referem ao clorito de sódio e não ao dióxido de cloro por via oral. Estas alegações tampouco puderam ser confirmadas.

5. METODOLOGIA

Com o objetivo de realizar a segunda atualização desta Nota Técnica utilizou-se a mesma pergunta de pesquisa apresentada na primeira atualização (**Tabela 1**), assim como a mesma estratégia de busca utilizada para pesquisa na base de dados MEDLINE via Pubmed (*United States National Library of Medicine*). Nesta última atualização incluiu-se busca na base de dados EMBASE® (Elsevier®).

Tabela 1. Pergunta estruturada em formato PICO para avaliação das evidências científicas sobre a utilização de dióxido de cloro por via oral contra COVID-19.

População	Indivíduos saudáveis expostos ao SARS-CoV-2 ou com diagnóstico confirmado de COVID-19
Intervenção (tecnologia)	Dióxido de cloro por via oral
Comparação	Medidas profiláticas, tratamentos ativos, medidas de suporte ou placebo
Desfechos (*Outcomes*)	Eficácia e segurança (toxicidade)

Pergunta de pesquisa: *"a utilização de dióxido de cloro por via oral é eficaz e segura contra a COVID-19?"*

Segundo a pergunta de pesquisa foram conduzidas buscas nas bases de dados MEDLINE via Pubmed (*United States National Library of Medicine*) e EMBASE® (Elsevier®) em 23/03/2021 sem restrição de período. Para a elaboração da estratégia de busca na base de dados EMBASE® (Elsevier®) foram utilizados termos do tesauro Emtree® e também termos livres extraídos da literatura pertinente ao tema. Foram incluídos somente documentos publicados em espanhol, inglês ou português. As estratégias de busca e o número de registros recuperados estão apresentados no **Quadro 1**.

Quadro 1 – Bases de dados pesquisadas, estratégias de busca e registros recuperados.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
MEDLINE via Pubmed (*United States National Library of Medicine*)	((((((((("coronavirus"[MeSH Terms] OR "covid-19"[All Fields]) OR "covid"[All Fields]) OR (("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields]) OR "coronaviruses"[All Fields])) OR (("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields]) OR "sars cov 2"[All Fields])) OR (("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields]) OR "coronaviruses"[All Fields])) OR "covid19"[Supplementary Concept]) OR "covid-19"[All Fields]) OR "2019-ncov"[All Fields]) OR "2019 novel coronavirus"[All Fields]) OR "novel coronavirus"[All Fields]) AND ((((((("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields]) OR "oral"[All Fields]) AND ("Chlorine Dioxide"[Supplementary Concept] OR "Chlorine Dioxide"[All Fields])) OR "Chlorine Dioxide"[All Fields]) OR "Chlorine Dioxide solution"[All Fields]) OR "Chlorine Dioxide"[Supplementary Concept]) OR "ClO2"[All Fields])	12
EMBASE® (Elsevier®)	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'coronavirus infection'/exp OR 'coronavirinae'/exp OR 'coronaviridae'/exp OR 'coronavirus' OR 'covid' OR 'coronaviruses' OR 'sars cov 2' OR 'sars2' OR 'sars-cov-2' OR 'sars-cov-19' OR 'covid19' OR 'covid-19' OR '2019-ncov' OR '2019 novel coronavirus' OR 'coronavirus disease 2019') AND ('chlorine dioxide'/exp OR 'chlorine(iv) oxide' OR 'clo2' OR alcide OR aseptrol OR 'chlorine dioxide' OR 'chlorine dioxide monohydrate' OR 'chlorine oxide' OR dioxiclear OR microclear OR 'rennew-d' OR tristel)	25

6. SÍNTESE DOS RESULTADOS

De acordo com a metodologia descrita na seção 5 foram recuperados 37 documentos, dos quais 9 foram identificados como duplicatas e 23 não atendiam aos critérios de seleção estabelecidos na pergunta de pesquisa. Dessa forma foram incluídos nesta segunda atualização 5 documentos, dos quais um fora avaliado na primeira atualização desta Nota Técnica (Kály-Kullai *et al.*, 2020)[1]. Os outros quatro estudos se tratavam de uma revisão sistemática[2]; duas revisões narrativas[3][4] e um estudo clínico controlado randomizado[5].

Em revisão sistemática da literatura médica realizada em julho de 2020[2], os autores estabeleceram critérios de inclusão bastante amplos em relação ao delineamento de estudos que poderiam ser avaliados, excluindo-se somente estudos *in vitro* e em animais. Dessa forma, foram realizadas buscas por estudos clínicos controlados randomizados, estudos quasi-experimentais, estudos observacionais, de caso controle e relatos de caso relacionados ao uso de dióxido de cloro ou derivados para prevenir ou tratar a Covid-19 em indivíduos de todas as idades. De acordo com esses critérios não se identificaram estudos em que se avaliasse o uso de dióxido de cloro para prevenção da doença ou tratamento de humanos diagnosticados com Covid-19, ou infecções por outros coronavírus.

Após a publicação dessa revisão sistemática em setembro de 2020 foram divulgadas duas revisões narrativas[3][4] sobre a possibilidade de utilização de dióxido de cloro para uso tópico nasal e também como antisséptico bucal para diminuição da carga viral no trato respiratório superior em indivíduos diagnosticados ou não com Covid-19 visando à diminuição do contágio e à prevenção em profissionais de saúde submetidos a exposições sucessivas ao vírus. As indicações para o uso profilático dessas formulações de uso tópico em Covid-19 não são baseadas em estudos experimentais em seres humanos, mas em extrapolações dos resultados de estudos *in vitro* em que se demonstrou o efeito antiviral desse composto em solução aquosa, inclusive contendo três isolados do vírus SARS-CoV-2, ou em camundongos infectados com o vírus da influenza A. Resultados similares foram apresentados no estudo de Kály-Kullai e colaboradores (2020), já descrito na primeira atualização dessa Nota Técnica[1]. Dessa forma a eficácia e segurança associadas ao uso profilático dessas formulações em Covid-19 em humanos ainda não está estabelecida. Desataca-se que a colaboração Cochrane submeteu recentemente um protocolo de revisão sistemática com o objetivo de avaliar o conhecimento médico relacionado ao uso profilático de antissépticos bucais e nasais no contexto da infecção por SARS-CoV-2.

Identificou-se também um estudo controlado randomizado realizado na Índia[5] em que se avaliou a eficácia relativa de tratamentos com antissépticos bucais compostos por dióxido de cloro (0,1%) ou gluconato de clorexidina (0,2%), administrados três vezes ao dia por sete dias, em relação ao potencial de diminuição da carga do vírus SARS-CoV-2 na cavidade oral em 40 indivíduos com a forma leve da doença. Amostras de material colhido da cavidade oral dos participantes foram submetidas a RT-PCR na linha de base e oito dias após a suspensão de uso dos antissépticos. Os resultados foram expressos, entretanto, como número de casos com resultado negativo em RT-PCR para SARS-CoV-2 no oitavo dia após a suspensão do uso dos antissépticos, sem análise estatística. Os autores utilizaram a negativação viral como desfecho substituto para inferir a

diminuição da carga viral na cavidade oral em função do uso dos antissépticos, o que, sem a comparação com um grupo placebo, que refletiria a história natural da doença, parece inadequado. Sabe-se que, em alguns indivíduos, há negativação viral espontânea da infecção e esse aspecto deveria ter sido explorado no estudo para que os resultados fossem válidos.

7. CONCLUSÕES

Diante do exposto, mantêm-se as conclusões apresentadas na primeira atualização dessa Nota Técnica reiterando-se que até o presente momento não há evidências científicas que suportem o uso de dióxido de cloro por via oral ou tópica para prevenção ou tratamento de indivíduos com Covid-19.

8. REFERÊNCIAS

1. Kály-Kullai K, Wittmann M, Noszticzius Z, Rosivall L. Can chlorine dioxide prevent the spreading of coronavirus or other viral infections? Medical hypotheses. Physiol Int. 2020;107:1–11.
2. Burela A, Hernández-Vásquez A, Comandé D, Peralta V, Fiestas F. Chlorine dioxide and chlorine derivatives for the prevention or treatment of COVID-19: a systematic review. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2020 Oct-Dec;37(4):605-610. Spanish, English. doi: 10.17843/rpmesp.2020.374.6330. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33566898.
3. Karnik-Henry MS. Acidified sodium chlorite solution: A potential prophylaxis to mitigate impact of multiple exposures to COVID-19 in frontline health-care providers. Hosp Pract (1995). 2020 Oct;48(4):165-168. doi: 10.1080/21548331.2020.1778908. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32497459; PMCID: PMC7441790.
4. Abdelhadi S, Ruszczak Z, Schwartz RA. COVID-19: Topical agents and therapeutic prevention of nasal viral acquisition. Dermatol Ther. 2021 Jan;34(1):e14454. doi: 10.1111/dth.14454. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33107144.
5. Sanket Keshav Avhad, Mrinalini Bhanushali, Sanpreet Singh Sachdev, Siddhesh Sandip Save, Dheeraj Kalra, Kamala DN. (2020). Comparison of Effectiveness of Chlorine Dioxide Mouthwash and Chlorhexidine Gluconate Mouthwash in Reduction of Oral Viral Load in Patients with COVID-19. *Indian Journal of Public Health Research & Development*, *11*(11), 27-32. https://doi.org/10.37506/ijphrd.v11i11.11343

Mais informações, acesse:
saude.gov.br/coronavirus

CORONAVÍRUS
COVID-19

DISQUE SAÚDE 136

SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL